**附件 成都中医药大学**

**拟推荐2019年度中国民族医药学会科学技术奖奖励项目**

**（排名不分先后）**

**一、项目名称：**特色藏药品质整合评价关键技术的创建与产业化应用

**推荐专家：**四川省中医药科学院张毅主任中医师、四川大学王曙教授、中国科学院成都生物研究所王飞研究员

 **完成单位：**成都中医药大学；重庆市中药研究院；中国中医科学院中药研究所；宇妥藏药股份有限公司；成都大学；重庆医科大学

**主要完成人：**张艺、范刚、罗维早、邝婷婷、向丽、张静波、古锐、刘悦、潘正

 **项目简介：**本项目在国家自然科学基金等项目的支持下，围绕当前藏药品种混乱、质控水平低下、效应机制不明、新药开发滞后，以及研究成果碎片化等关键科学问题，整合应用DNA分子鉴定、红外光谱、1H-NMR代谢组学、整合药理学等新技术和新方法，提出并建立了藏药品质整合评价关键技术与产业化应用研究新模式，研究方法和成果具有显著的创新性和推广价值。

 本项目开展了沙棘、翼首草等特色藏药“资源-品种-质量-药效物质-作用机制-产品开发”系统研究。（1）资源保护：开展了特色藏药材沙棘、翼首草、独一味的资源调查、品种整理和人工种植研究，建立了沙棘人工种植示范基地；基于GIS技术和Maxent模型开展了沙棘、翼首草的生态适宜性研究。（2）品种鉴定新方法：建立了基于DNA条形码、Bar-HRM、tri-step红外光谱等技术的多基原藏药沙棘、蒂达、独一味的品种鉴定新方法，首次构建藏药沙棘、小檗皮分子与化学成分联合的二维鉴定体系。（3）质量标准提高：全面参加“国家药典-部颁标准-地方标准”三级法定藏药标准提升计划，制定或修订了31种常用藏药材的质量控制标准，并已收入《中国药典》2015年版一部、《四川省藏药材标准》2014年版中。（4）质量评控新技术：建立了基于1H-NMR、UPLC-Q-TOF/MS的藏药整体代谢成分分析及质量综合评价新方法，并成功应用于藏药沙棘、蒂达、独一味、翼首草的整体质量控制和评价。（5）效应物质及作用机制研究：采用网络药理学、代谢组学等整合药理学新方法，揭示了藏药翼首草治疗类风湿性关节炎、沙棘抗心肌缺血的体内药效物质和分子机制。（6）新药创制及产业化应用：基于建立的品质整合评价方法，创制了以藏药翼首草为原料药的治疗类风湿性关节炎五类新药候选药物（翼首草总苷），已完成临床前研究工作；开发了三味龙胆花片、肝苏胶囊、智托洁白片等藏药新药，并取得了产业化应用推广的重要成果。

 本项目取得了突出的研究成果，获得授权专利9项；公开发表学术论文107篇，其中SCI论文16篇；培养硕博士研究生26名；相关藏药产品近三年产生经济效益3387.5万元，新增利润762.12万。本项目的研究模式，建立的品质评价方法，以及一系列研究成果已被多家高等院校、科研机构及医疗单位借鉴、引用或应用。本项目的研究成果居国内同类研究领先水平，为藏药的质量控制和开发利用提供了借鉴和方法学参考，对藏医药行业的科技进步和产业化发展也具有重要的指导意义和引领作用。

 **主要创新点：**（1）提出并创建了藏药品质整合评价关键技术与产业化应用研究新模式；（2）突破关键技术，建立了基于DNA条形码、Bar-HRM、tri-step红外光谱的藏药品种鉴定新方法，构建分子与化学成分联合的二维鉴定技术；（3）创新应用GIS技术和Maxent模型，确定了藏药沙棘、翼首草的生态适宜生长区域及生长条件；（4）建立了基于1H-NMR代谢组学技术的藏药整体化学成分定性与定量分析及质量整体评价的新方法；（5）提出并建立了基于“肠道菌群代谢-肠吸收-生物标志物”的口服藏药翼首草体内药效物质基础及作用机制研究新思路和模式；（6）创制以藏药翼首草为原料药的治疗类风湿性关节炎五类新药的候选药物（翼首草总苷），创新性开发了三味龙胆花片、肝苏胶囊、智托洁白片等藏药新药。

**客观评价：**

推荐专家意见显示

（1）藏药的品种鉴定、质量评控及效应机制是当前藏药现代化研究需要解决的关键科学问题。该项目开展了沙棘、翼首草等特色藏药系统研究，创建了藏药品质整合评价关键技术及产业化应用新模式；运用Maxent模型、GIS技术开展了沙棘等藏药的生态适宜性分析；建立了基于DNA条形码、Bar-HRM、tri-step红外光谱方法的藏药品种鉴定方法和技术，构建分子与化学联合的二维鉴定方法；建立了基于1H-NMR代谢组学的藏药整体代谢谱分析及质量综合评价技术。

该项目创建了藏药品质整合评价关键技术，并实现了其产业化应用，取得了较突出的研究成果，获得授权专利9项；发表学术论文107篇，其中SCI收录16篇；培养硕博士研究生26人；相关藏药产品近三年产生经济效益3387.5万元，新增利润762.12万。研究成果具有重要的学术价值，建立的藏药品质整合评价方法对藏药行业的科技进步、现代化发展具有重要的指导意义和示范引领作用；创制的藏药新药具有显著的社会效益。该项目整体设计合理，研究方法和技术先进，研究成果具有突出的创新性和先进行，居国内外同类研究领先水平。

（2）该项目在国家自然科学基金等项目的支持下，提出并创建了藏药品质整合评价关键技术与产业化应用研究新模式，建立了基于DNA条形码、tri-step红外光谱的藏药材品种鉴定新方法，首次构建多基原藏药分子与化学成分联合的二维鉴定体系；提高了31种常用藏药材的质量控制水平；建立了基于代谢组学的藏药质量整体评价方法；揭示了翼首草治疗类风湿性关节炎的药效物质和作用机制，完成候选药物“翼首草总苷”的临床前研究工作，创制了三味龙胆花片、肝苏胶囊、智托洁白片等具有自主知识产权的新药。

 该项目取得了较突出的研究成果，获得授权专利9项，发表学术论文107篇，其中SCI收录16篇，成果有重要的学术价值，提出的藏药品质整合评价研究思路，建立的品质评价和效应机制研究方法，可为藏药科学化发展和现代化研究提供借鉴和方法学参考。此外，在藏药新药开发方面取得了显著的社会效益和经济效益，相关藏药产品近三年产生经济效益3387.5万元，极大的推动了藏药产业化发展。该项目提出的藏药品质整合评价研究思路、所采用的研究技术和方法、建立的研究平台和模式，均具有明显的创新性，研究成果和水平居国内外同类研究领先水平。

（3）该项目针对藏医药发展现状和瓶颈问题，创新性应用DNA条形码、tri-step红外光谱、1H-NMR代谢组学、整合药理学等新技术新方法，提出并创建了特色藏药品质整合评价和产业化应用的新思路、方法和实践体系。首次建立了沙棘等藏药的品种鉴定和质量评控新方法，提出了“肠道菌群代谢-肠吸收-生物标志物”揭示藏药翼首草体内药效物质和机制的新思路，并研制了具有自主知识产权的新药，有效地促进了藏医药产业的发展。

 该项目研究成果突出，获得授权专利9项；发表学术论文107篇，其中SCI收录16篇；培养硕博士研究生26人；并创制三味龙胆花片、肝苏胶囊、智托洁白片等藏药新药。研究成果具有重要的学术价值和示范意义，创建的藏药品质整合评价和产业化应用研究模式，可为其它藏药材的科学研究提供借鉴和方法学参考。该项目选题恰当，设计合理，围绕研究目标和研究内容，开展了一系列创新性研究工作。研究内容即体现了藏医药现代化发展的关键科学问题，又突出了现代科学技术手段的创新性和先进性，研究水平居国内外同类研究领先水平。

 **应用情况：**（1）本项目先后发表藏医药相关学术论文107篇，SCI收录16篇；建立的基于DNA分子条形码、tri-step红外光谱法、1H-NMR代谢组学等藏药品质评价关键技术和方法，以及一系列研究成果已被多家高等院校、科研机构及医疗单位借鉴和引用，引用单位包括上海中医药大学，广州中医药大学，西南大学，重庆大学，法国艾塞克斯马赛大学等。（2）本项目的研究成果已被应用到本科及研究生课程的教学工作中，如小檗皮、铁棒锤等藏药的质量标准研究成果已被收入成都中医药大学自编本科教材《藏药鉴定学》，更新了教材的内容；并开设了硕博士研究生的《系统生物学》新课程，取得了良好的教学效果。（3）项目建立的沙棘、翼首草、蒂达等藏药的资源保护、品种鉴定及质量评控方法，制定的质量控制标准，保障了原料药材的来源准确，提高了质量控制水平，促进了三味龙胆花片、肝苏胶囊、智托洁白片等产品的市场推广和应用。藏药三味龙胆花片、肝苏胶囊、智托洁白片等产品近三年的经济效益为3387.5万元，实现利润762.12万元，为藏医药文化的发扬光大及社会稳定起到积极的促进作用。

**二、项目名称：**藏药“勇哇西汤”防治“京尼萨库病”的药效物质与作用机制研究

**推荐专家：**四川省中医药学会杨殿兴教授、四川省中医药科学院张毅主任中医师、西南民族大学邓都教授

 **完成单位：**成都中医药大学

 **主要完成人：**赖先荣、孟宪丽、曾勇、唐策、俞佳、江道峰、泽翁拥忠、杜蕾蕾、王天虹、德洛、杜明胜

**项目简介：**项目为国家自然科学基金课题“藏药"勇哇西汤"调控DN血管内皮网络稳态的配伍机制研究”的研究成果。本项目在藏医药“整体观”的指导下，筛选并确定了"勇哇西汤"（四味姜黄汤，SWJH）不同剂量配比调控糖尿病肾病（Diabetic Nephropathy，DN）血管内皮网络稳态的药效物质、量效关系及其作用机制，为藏医临床用药提供了科学证据。

本项目采用链脲霉素诱导SD大鼠糖尿病肾病（DN）模型进行筛选试验，采用8水平均匀设计表建立SWJH剂量配比矩阵，各给药组的药效学指标均有不同程度的改善，肾指数、空腹血糖水平（FBG）、血管内皮生长因子（VEGF）、肾小球基底膜厚度（GBM）、血尿素氮（BUN）、血尿酸（UA）、血肌酐（Scr）等7指标与剂量配比存在多元一次线性关系或多元二次非线性关系，改善DN大鼠模型的优化剂量配比为姜黄：小檗皮：余甘子：蒺藜＝1:2:1:2；LC-MS非靶向代谢组学的探索研究表明SWJH可能主要影响了精氨酸-脯氨酸代谢通路，其潜在的生物标志物可能是鸟氨酸、黄嘌呤核苷，从而改善了BUN、UA等指标，因此，作为显著性的代谢通路及差异代谢物具有药理学意义及临床价值。在此基础上，采用db/db自发性DN小鼠模型进行验证试验，SWJH优化剂量配比显著降低FBG、转化生长因子（TGF-β）及尿液白蛋白排泄率（UAE）、微量白蛋白（UAlb）水平，显著降低血清Scr、BUN、UA水平，明显减少GBM，显著降低肾组织肿胀程度，有效地改善肾组织病变；免疫组化（IHC）、蛋白印迹（WB）及基因扩增试验结果表明，SWJH优化剂量配比通过多点调控机制显著降低肾组织缺氧诱导因子（HIF-1α）、TGF-β1、VEGF的表达水平，高糖培养293T肾小球内皮细胞损伤模型也显示具有降低HIF-1α、TGF-β1、VEGF蛋白表达的趋势；主成分分析及偏最小二乘分析显示SWJH优化剂量配比组与模型组有良好的区分度（分别属于两个类别），与空白组及阳性药组区分不明显（属于一个类别），显示SWJH与二甲双胍等阳性药属于改善DN症状的有效药物；原核微生物16S rRNA基因测序结果表明，SWJH优化剂量配比不会引起药源性的肠道菌群失调，不会降低肠道乳酸杆菌属菌落丰度，有可能通过肠道菌群的反馈机制，增强了肠道菌群的自我调节机制，改善了DN的相关指标。

总之，本成果采用两种不同发病机制的DN动物模型、高糖培养肾小球内皮细胞损伤模型，从在体动物试验、离体细胞试验两个方面，从整体、细胞和分子三个层次，探讨了SWJH不同剂量配比对DN的药效物质、量效关系及其作用机制，其改善DN的作用机制与多点调控机制显著降低肾组织缺氧诱导因子（HIF-1α）、TGF-β、VEGF的表达水平，可以防止DN的进一步发展，为临床应用SWJH提供了科学证据。

项目组发表论文 13篇。项目为藏医临床用药提供了证据。

**主要创新点：**

1、藏药“勇哇西汤”不同配伍剂量具有防治“京尼萨库病”症状的用途。

2、藏药“勇哇西汤”改善“京尼萨库病”症状的优化配比为姜黄：小檗皮：余甘子：蒺藜＝1:2:1:2。

3、藏药“勇哇西汤”改善“京尼萨库病”症状的代谢组学主要影响了精氨酸-脯氨酸代谢通路，其潜在的生物标志物可能是鸟氨酸、黄嘌呤核苷。

4、藏药“勇哇西汤”对“京尼萨库病”的肠道菌群分析不会引起药源性的肠道菌群失调，不会降低肠道乳酸杆菌属菌落丰度。

5、藏药“勇哇西汤”的7种成分的含量测定（没食子酸、木兰花碱、鞣花酸、盐酸药根碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱、姜黄素）。

6、藏药“勇哇西汤”胶囊剂的制剂工艺与质量控制的研究。

**客观评价：**

推荐专家意见显示

（1）糖尿病肾病是严重危害人民健康的疾病，是糖尿病患者死亡率增加的主要原因，因此早期诊断是非常重要的。该成果抓住糖尿病肾病损伤的主要机制，以藏医药临床使用的“勇哇西汤”（四味姜黄汤）为切入点，以链脲霉素诱导SD大鼠糖尿病肾病模型、db/db自发性糖尿病小鼠模型，对血管内皮生长因子VEGF、转化生长因子TGF-β及肾小球基底膜厚度等细胞因子及形态学指标均有明显改善，筛选并确定了优化方剂的配伍配比，同时还对代谢组学进行了研究，其潜在的生物标志物为鸟氨酸、黄嘌呤核苷酸，差异性代谢通路为精氨酸-脯氨酸代谢通路，从而改善了血尿酸等指标，其差异性代谢通路及差异性代谢物具有药理学意义和临床价值。该成果在藏医学“整体观”的指导下，利用现代药理学手段，为藏医临床用药提供了科学证据。

（2）糖尿病肾病是糖尿病严重的并发症，是引起肾衰竭的最常见的原因之一，当前，全球范围内只有少数人可以接受透析和肾脏替代治疗，及早开始治疗可以节省大量成本，但是由于发病机制极为复杂，治疗药物的研究依然存在极大的困难。该成果以藏医药临床使用的“勇哇西汤”（四味姜黄汤）为切入点，以链脲霉素诱导SD大鼠肾病模型、db/db自发性糖尿病小鼠模型，对血管内皮生长因子VEGF、转化生长因子TGF-β及肾小球基底膜厚度等细胞因子及形态学指标均有明显改善，筛选并确定了优化方剂的配伍配比，同时还对代谢组学和肠道菌群进行了研究，从而改善了血尿素氮、血尿酸等指标。该成果在藏医学“整体观”的指导下，采用多学科手段结合，为藏医临床用药提供了科学证据。

（3）糖尿病肾病，属于藏医学“京尼萨库病”，有必要进行系统、全面的研究。藏药“勇哇西汤”（四味姜黄汤）显著改善链脲霉素诱导大鼠糖尿病肾病模型、自发性小鼠糖尿病模型的药效学指标，其作用机制与抑制转化生长因子（TGF-β）、血管内皮生长因子（VEGF）等因子的异常高表达有关，非靶向代谢组学的探索研究表明可能主要影响了精氨酸-脯氨酸代谢通路，其潜在的生物标志物可能是鸟氨酸、黄嘌呤核苷，从而改善了药效学指标，因此，作为显著性的代谢通路及差异代谢物具有药理学意义及临床价值，同时，显著促进自发性小鼠糖尿病模型乳酸杆菌属肠道菌群增殖，与藏医“三因”动态平衡的整体观相互关联，具有明确的口服防治糖尿病肾病的药效学证据。该成果在藏医学“整体观”的指导下，不同程度的改善肾指数、血糖等肾功能参数的异常，为藏医临床用药提供了科学证据。

**应用情况：**糖尿病肾病(diabetic nephropathy，DN)，是糖尿病最常见的慢性并发症之一 ，也是导致终末期肾衰竭（ERSD）的主要原因，因此，DN 早期的防治尤为重要。DN 属于藏医学的“京尼萨库”病（汉译：尿消症）的范畴，“京尼”意为尿频，“萨库”意为消耗体能的混浊之液，即小便频繁、尿液混浊、消耗体能是该病的本质特征，用“勇哇西汤”（由小檗皮、姜黄、余甘子、蒺藜等四味藏药组方）煎汤内服。本成果通过观察四味姜黄汤不同配伍剂量对糖尿病肾病的药效结果并结合主成分分析法及多元逐步回归分析，挖掘能够有效干预早期DN的“勇哇西汤”最佳药效配伍，促进其临床应用及新药开发。